

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureu international

PCT

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(41) Classification internationale des brevets 7 :		(11) Numéro de publication internationale:	WO 00/28340
500 VEOC	A1	A1 (32.12.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4.4	octobre 2000 (05.10.00)
CO/N S/VO	_	(43) Date de publication mes services	
		I THE ACT AT AN AT ALL AZ BA, BB, BC,	A11 AZ, BA, BB, BC,

PCT/FR00/00696 (81) 21 mars 2000 (21.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03933 (21) Numéro de la demande internationale: (22) Date de dépôt international:

;; 8 Œ sauf U.

(72) Inventeurs; et (1/3 seulement); ALCOUFFR, Chantal (75) Inventeurs/Déposants (1/4 seulement); Endien, F-214 O'Clamart (75) Inventeurs/Déposants (1/4 seulement); Endien, F-214 O'Clamart (FR), BELLAC, Genevière [FRJFR]; 154, F-2507 Pauf; (FR), DELLAC, Genevière [FRJFR]; 154, part (103FR]; 4, not de Châtillon, F-25014 Paris (FR), MARTIN, Valerie [FRJFR]; 3, Promenade du Parr, F-94800 MARTIN, Valerie [FRJFR]; 3, Promenade du Parr, F-94800 Nomblot, F-92430 Bourg, La Reine (FR), MCCORT, Gary [FRJFR]; 5, no Dupont des Loges, F-7507 Paris (FR).

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés SANOFIL-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, France, F-75013 Paris (FR).

Avec rapport de recherche internationale. Publiée

(\$4) Title: M-SULFONYL-DIPEPTIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPY

Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire:

(\$4) TIPE: DERIVES DE M-SULFONYL-DIPEPTIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

The present invention relates to compounds of general formula (f) wherein R₁ represents a (Ci-C₂) alkyl group which can be substituted or a cycloalkylatkyl group or a (Ci+L₁)-X-R₂ group, R₂ represents a (Ci-C₂) alkyl group which can be substituted or a cycloalkylatkyl group or a pienyl, group or a parabocylic to heartocylic group, Y is represented by the two tautometric forms of formula (fl) wherein R₄ represents a hydrogen atom or a endoyl group and Q represents an R₂-SQ₂- group wherein R₂ represents a R₂-SQ₂- group wherein R₃ represents a Ci-C₂Dalkyl group or a cycloalkylaityl group or a benryl group which can be substituted. The invention also relates to methods for the production and use thereof in therapy.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (1) dans laquelle. R₁ représente soit un groupe (C1–C3) alkyle pouvrant être stabistiute, soit un groupe cycloaikyle ou cycloaikylalkyle, soit un groupe cycloaikyle nou cycloaikylalkyle, soit un groupe pérblyle, bervajte ou 2-phérhélyle, pouvrant alkyle pouvrant être substitute, soit un groupe cycloaikyle ou cycloaikylalkyle, soit un groupe phérhyle, bervajte ou 2-phérhélyle, pouvrant etre substituté sur le groupe phérhyle, expresente proper carbocyclique, V est représente par les deux formes tatomèters de fromte (1) and super phérhyle soit un groupe carbocyclique, V est représente presente soit un groupe (C1–C3,alkyle, soit un groupe chefhyle, soit un groupe entryle, pouvant être substitué. Procédés de préparation et application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Eats parties nu PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

Stowenie Stowenie Stowenie Stowenie Stowenie Scorgali Scorgali Scorgali Scorgali Scorgali Tiche Propietium Traditicum Tra
28
Licardo Licardo Licardo Licardo Licardo Licardo Licardo Adenseo Republique de Moldora Madigue de Maderio En Répoblique youguitave de Macériore Maniferior
M W W W W W W W W W W W W W W W W W W W
Egyppe The Finance CA Galon Regulated to the control of the con
Althanie Amelinie Amelinie Austriche Austriche Austriche Austriche Austriche Burker Compto Co
24 A A A A A A A A A A A A A A A A A A A

APPLICATION EN THERAPEUTIOUE DERIVES DE N-SULFONYL-DIPEPTIDES. LEUR PREPARATION ET LEUR

La présente invention a pour objet des dérivés

M-sulfonyl-dipeptides, leur préparation et leur application

en thérapeutique.

générale (I) Les composés de l'invention répondent à la formule

15 dans laquelle,

R, représente

un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle,

 (C_1-C_3) alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et x représente un

trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle,

35

 (C_1-C_4) alcoxy,

soit un groupe carbocyclique ou un groupe

soit un groupe (C_1-C_7) alkyle pouvant être substitué par

cycloalkylalkyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe

20

atome de soufre ou d'oxygène, soit un groupe $-(CH_2)_n-X-R_3$ où R_3 représente un groupe

R₂ représente

25

groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un soit un groupe (C_1-C_7) alkyle pouvant être substitué par

cycloalkylalkyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe

hétérocyclique,

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule

$$\begin{array}{c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

10

A représente

soit un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle, soit un groupe NH_{2} , soit un groupe (C1-C4)alkyle, soit un groupe OH, soit un atome d'hydrogène

15

R, représente

20

soit un groupe méthyle, soit un atome d'hydrogène,

et Q représente un groupe R5-SO2où R₅ représente

25 groupe phényle par un groupe méthoxy, soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le soit un groupe cycloalkylalkyle, soit un groupe (C_1-C_8) alkyle,

30 -COOH ou -CF $_3$ et p peut varier de 1 à 3. soit un groupe B-(CH $_2$) $_p$ -SO $_2$ -, où B peut être une groupe

ont les significations suivantes : Dans le cadre de la présente invention les termes ci-après

- 35 - un groupe alkyle est une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée,
- saturée cyclique comprenant 3 à 7 atomes de carbone, - un groupe cycloalkyle est une chaîne hydrocarbonée
- un groupe cycloalkylalkyle est un groupe cycloalkyle lié

PCT/FR00/00696

WO 00/58346

atomes de carbone,

comportant deux cycles, aromatiques ou non, choisi parmi - un groupe carbocyclique est une chaîne hydrocarbonée

les groupes naphtyle, 2-naphtylméthyle, 2-indanyle,

1-benzocyclobutanylméthyl,

3-ylméthyle, benzofuran-2 ou 3-ylméthyle, benzothiophén-2 hétéroatomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, ces cycles - un groupe hétérocyclique est une chaîne hydrocarbonée 2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-ylméthyle, indol-2 ou comportant un ou deux cycles, comprenant 1 ou deux étant aromatiques ou non, choisi parmi le groupe 10

indazol-3-ylméthyle, thiazol-4 ou 5-ylméthyle, oxazol-4 ou ou 3-ylméthyle, benzisoxasol-3-ylméthyle,

5-ylméthyle, 2,3 ou 4-pyridylméthyle, pyrimidin-2,4 ou 15

3-isoquinolinylméthyle, 3,4 ou 5-isothiazolylméthyle, 4-imidazolylméthyle ainsi que toutes leurs formes 5-ylméthyle, 2-pyridazinylméthyle, 1 ou

isomériques.

énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, Y exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces compris les mélanges racémiques font partie de l'invention. Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc 25 20

d'halogènes sont préférentiellement le chlore et le fluor. Dans le cadre de la présente invention, les atomes

- acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des partie de l'invention. 30
- carbone qui porte R_1 est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R_2 est de configuration absolue (R) . schémas qui vont suivre en partant de composés de départ Les composés préférés selon l'invention sont tels que le Ces composés préférés peuvent être préparés selon les 35

WO 00/58346

chiraux.

employées de façon habituelle par l'homme de l'art (Fridkin synthétisés utilisant de nombreuses approches synthétiques Les composés de formule (I) peuvent être aisément

- Berlin(1984) ; Jones, "Amino acid and peptide synthesis", Kent, Ann. Rev. Biochem., 51, 957-990(1988) ; Bodansky, et Patchornik, Ann. Rev. Biochem., 43, 419-443(1974) ; "The practice of peptide synthesis", Springer-Verlag, Oxford University Press, Oxford(1997)).
- composés de l'invention emploient typiquement la méthode à la N' - (3-diméthylaminopropyl) - N-éthylcarbodiimide (N' - (3-Les couplages peptidiques utilisés pour préparer les diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) / 10
 - 1-hydroxybenzotriazole ou au {O-(7-azabenzotriazol-1-yl)comprennent 1'utilisation d'un chlorure d'acide, azide, 1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU). D'autres méthodes pour former les liaisons amides anhydride mixte ou ester activé. 15
- réactions secondaires lors des couplages. Des exemples de Les groupements fonctionnels des dérivés d'acides aminés groupements protecteurs orthogonaux afin d'empêcher des tels groupements protecteurs et leur utilisation sont utilisés peuvent par exemple être bloqués par des 20
- Organic Synthesis", 2è édition, Wiley-Interscience(1991), University Press(1997) et dans "The Peptides", Gross et dans Jones "Amino acide and Peptide Synthesis", Oxford décrits par exemple dans Greene, "Protecting Groups in Meienhofer, vol 3, Academic Press(1981). 25
- Typiquement, les synthèses sont réalisées en phase liquide mais la synthèse en phase solide du type Merrifield peut être également employée. 30

PCT/FR00/00696

THE PARTY OF

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) par des procédés illustrés pas les schémas 1, 2 et 3.

protecteur GP_1 , où GP_1 représente, par exemple, un acide carboxylique est protégée par un groupement de formule Q-Cl, dans laquelle Q est tel que défini ci-dessus avec un acide aminé de formule (III), dans laquelle R, est tel que défini ci-dessus et la fonction Selon le schéma 1, on fait réagir un chlorure de sulfonyle

35

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

10 d'un ester méthylique ou éthylique, ou par l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans le lithium, dans un mélange tétrahydrofurane/eau, dans les cas comprise entre 0 et 60°C. On déprotège le composé de formule (IV) obtenu, par exemple par l'hydroxyde de dichlorométhane ou la diméthylformamide, à une température la N-méthylmorpholine, dans un solvant aprotique tel que le présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou groupement méthyle, éthyle, tert-butyle ou benzyle, en

15 agent de couplage peptidique tel que la N'-(3diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide (N'-(3de formule (V) avec un acide aminé de formule (VI), dans dichlorométhane dans le cas d'un ester tert-butylique, à laquelle $R_{
m i}$ est tel que défini ci-dessus, en présence d'un l'acide carboxylique de formule (V). On condense le dérivé une température comprise entre 0 et 25°C, pour obtenir

diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) /

20 deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On présence d'une base organique telle que la dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le $N,N ext{-diisopropyl-}N ext{-} ext{dthylamine,}\ N ext{-m$\'ethylmorpholine}$ ou la 1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU), en 1-hydroxybenzotriazole on le [O-(7-azobenzotriazol-1-y1)-

30 25 que défini ci-dessus et Z représente un groupement avec un composé de formule (II), dans laquelle $R_{\rm t}$ est tel déprotège le composé dipeptidique de formule (VII) ainsi on condense ensuite l'acide carboxylique de formule (VIII) obtenu dans les conditions décrites auparavant pour GP_1 et

35 d'acétonitrile dans de l'acide hydrochlorique aqueux N/1000 dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol éluant, par exemple avec un gradient de 0 à 100% purifier, par exemple par HPLC sur phase inverse, en pour obtenir un composé de formule (I), que l'on peut protecteur tel qu'un groupe benzyloxycarbonyle, en présence présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique préparation des composés de formule (VII). Le composé de d'un agent de couplage tel que ceux décrits pour la formule (IX) ainsi obtenu est alors hydrogénolysé en

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 2.

$$(X)$$

$$(Y)$$

10

12

20 On condense un acide aminé de formule (X), dans laquelle la tert-butyloxycarbonyle, avec un acide aminé de formule (VI) orthogonal GP_2 , où GP_2 représente, par exemple, un groupe fonction amine est protégée par un groupement protecteur dont la fonction acide carboxylique est protégée par un

groupement protecteur orthogonal GP_1 , où GP_1 représente, par éthylcarbodiimide, HATU ou autre, et d'une base organique agent de couplage tel que 1'N' - (3-diméthylaminopropyl)-Nexemple, un groupe méthyle ou éthyle, en présence d'un telle que la N, N-diisopropyl-N-éthylamine, 25

température comprise entre 0 et 25°C. On obtient un dérivé diméthylformamide ou dans un mélange des deux, à une N-méthylmorpholine ou triéthylamine, dans un solvant dipeptidique doublement protégé de formule (XI). On aprotique tel que le dichlorométhane ou la 30

acétate d'éthyle et à une température comprise entre 0 et quand GP, représente un groupement tert-butyloxycarbonyle, déprotège la fonction amine du dérivé (XI), par exemple, à l'aide de l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans un solvant tel que le dichlorométhane ou 35

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

ce composé de formule (XII) par un chlorure de sulfonyle de l'on traite comme décrit dans le schéma l pour obtenir un $25^{\circ}C$, pour fournir un composé de formule (XII). On traite 50°C, pour obtenir une sulfonamide de formule (VII), que solvant aprotique, à une température comprise entre 0 et formule Q-Cl en présence d'une base organique dans un composé de formule (I).

10

ZHN/

(XVI)

30

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 3. On fait réagir un acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP₂, so GP₂ représente par exemple un groupement

5 où GP₂ représente par exemple un groupement tert-butyloxycarbonyle, avec un composé de formule (II), tel que défini pour le schéma 1 en présence d'un agent de couplage tel que décrit précédemment et d'une base organique dans un solvant aprotique tel que le 0 dichlorométhane ou la diction produit de la que le

10 dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des deux à une température comprise entre 0 et 25°C. On déprotège le composé de formule (XIII) ainsi obtenu au niveau de son extrémité N-terminale par traitement à l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre, lorsque 15 GP₂ représente un groupement tout hand.

15 GP₂ représente un groupement tert-butyloxycarbonyle, pour fournir un composé de structure (XIV). On condense le composé de structure (XIV) avec un dérivé d'acide aminé de formule (XV) convenablement protégé, en présence d'un agent de couplage dans les conditions décrites auparavant. On forme un composé de structure (XVI) dont on déprotège l'extrémité N-terminale dans les conditions décrites pour les composés de formule (XVII). On fait réagir le composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un chlorure de

sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique 25 pour obtenir une sulfonamide de structure (IX). Finalement, les composés de structure (IX) sont transformés en composés de formule (I), par hydrogénolyse comme déjà décrit plus haut.

30 Selon l'invention, les composés de formule (I) où A est un groupe OH ou (C₁-C₆)alcoxycarbonyle, peuvent être préparés selon le schéma suivant :

35

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

Schéma 4

10

10 (IX)

15

Selon le schéma, on fait réagir un composé de formule (IX) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans un alcool de 20 préférence l'éthanol, à température ordinaire, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine. On obtient

un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH.
Lorsque l'on fait réagir un composé de formule (I) où A
représente un atome d'hydrogène avec un chloroformiate de
25 (C₁-C₆)alkyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou
le tétrahydrofuranne en présence d'une base organique telle
que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, la
diisopropyléthylamine ou la triéthylamine à une température

comprise entre 0 et 30°C, on obtient un composé de formule 30 (I) où A représente un groupe (C₁-C₆)alcoxycarbonyle.

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature et peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de 35 l'homme du métier ainci le diet qui sont connues de

l'homme du métier. Ainsi le dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle est préparé selon une modification du brevet EP 672658.

11

exemples correspondent à ceux de la lère colonne du tableau limiter. Les microanalyses et les spectres RMN, de masse et Les numéros indiqués entre parenthèse dans les titres des Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la IR confirment la structure des composés obtenus.

donné plus loin.

Exemple 1 : (composé N°8)

Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N^-[\ (1S)-1-[\ [\ [\ [4-(aminoiminométhyl)])]]$ $phényl] \texttt{méthyl}] \texttt{amino}] \texttt{carbonyl} \\ pentyl] \texttt{-}\alpha\texttt{-} [\texttt{[(phénylméthyl)]} \\$ ដ

sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanamide.

 $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-l<math>H$ -indole-3propanoate de méthyle. 1.1.

15

ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g (6,03 mmoles) N-méthylmorpholine dans 20 ml de dichlorométhane à 5°C, on A un mélange de 1,09 g (5,0 mmoles) de l'ester méthylique de (R)-tryptophane et 1,30 ml (11,80 mmoles) de

On reprend le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis évaporé à sec. de chlorure de α -toluène sulfonyle dans 10 ml de 20

x 50 ml), bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis chlorure de sodium aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le 25

On obtient 1,78 g du produit sous forme d'huile. solvant sous pression réduite.

Rendement : 96 % 30 Acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H$ indole-3-propanoïque. 1.2.

de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de 0,30 g (7,09 amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle dissout dans 14 ml mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 7 ml d'eau. A 1,78 g (4,78 mmoles) de (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl] Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 35

WO 00/58346

Total State

PCT/FR00/00696

chlorhydrique 1N et extrait le produit à l'acétate d'éthyle pendant 3 heures, puis le solvant organique est évaporé. On (2 x 75 ml). On sèche les phases organiques sur sulfate de acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide

sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression 'n

On obtient 1,68 g d'une huile jaune orangée. Rendement : 98 %

réduite.

[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino|propyl]amino] (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2hexanoate de méthyle. 1.3. 10

A un mélange agité de 0,500 g (1,40 mmoles) d'acide (lpha-R)-

 $\alpha - \left[\; \left\{ \; (ph \acute{e} ny l m \acute{e} t h y l \, \right\} \; sulfony \, l \, \right\} \; amino \, l \, -1 \, H - indole \, -3 - propano \, l \, que$ aminohexanoate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane et 0,266 g (1,46 mmoles) de chlorhydrate de (S)-2-1-hydroxybenzotriazole, 0,73 ml (4,2 mmoles) de 20° C, on ajoute 0,207 g (1,53 mmoles) de 15

poursuit l'agitation à cette température pendant 16 heures. On concentre le milieu réactionnel et évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml N,N-diisopropyl-N-éthylamine et 0,294 g (1,53 mmoles N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N-'ethylcarbodiim'ide et on 20

sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis au chlorure de sodium sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulphate de l'acide citrique aqueux lM (2 x 50 ml), au bicarbonate de d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement à 25

silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de (2:98). 30

On obtient 0,567 g de produit sous forme de mousse. Rendement : 83 %.

Acide (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-0xo-2-[{ (phénylméthyl) sulfonyl}amino]propyl}amino] hexanoïque. 35

propy1]amino] hexanoate de méthyle et de 0,105 g mélange de 0,567 g (1,17 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-3-(1H-1)]]indol-3-y1)-1-oxo-2-[[(phénylméthy1)sulfonyl]amino] On agite à température ambiante pendant deux heures un

essoré et rincé à l'eau puis séché sous vide. pH2 avec de l'acide chlorhydrique IN. Le précipité est d'une solution de tétrahydrofuranne/eau (2:1). On évapore le solvant organique et on acidifie la solution aqueuse à (2,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 10 ml

On obtient 0,460 g d'une poudre blanche Rendement : 84 %.

Point de fusion : 193°C

<u>,,</u> [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3-(1H-Indo1-3-y1)-1-oxo-2phénylméthyle. oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-

20 à température ambiante, on introduit 0,150 g (1,11 mmoles) 3-(1H-Indo1-3-y1)-1-oxo-2-[[(phénylméthy1)sulfonyl]amino] carbamate de phénylméthyle dans 15 ml de diméthylformamide dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl] propyl]amino] hexanoïque et de 0,356 g (1,0 mmole) de A un mélange de 0,450 g (0,95 mole) d'acide (2S)-2-[[(2R)-

25 de 1-hydroxybenzotriazole, 0,53 ml (3,04 mmoles) de concentre le milieu réactionnel. On reprend le résidu avec l'agitation à cette température pendant la nuit puis on N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N-'ethylcarbodiimide. On poursuit N,N-diisopropyl-N-éthylamine puis 0,21 g (1,09 mmoles) de

ű solvant sous pression réduite. 150 ml de dichlorométhane et lave la solution phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le bicarbonate de sodium en solution aqueuse saturée, puis au successivement à l'acide citrique aqueux lM (2 \times 25 ml), au chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche la

Point de fusion : 212-214°C On obtient 0,500 g d'un solide blanc cassé

Rendement : 71 %

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

1.6. Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1S)-1-[[[[4$ pentyl]- α - [[($ph\acute{e}nylm\acute{e}thyl$)sulfonyl]amino]-1H-indole-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]

de [[4-[[[(25)-2-[[(2R)-3-(1H-Indo1-3-y1)-1-oxo-2amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl] On hydrogène à 40 psi pendant 3 heures 0,50 g (0,68 mmoles)

15 10 dans 80 ml de méthanol en présence de 0,38 g de palladium C-18 en éluant avec un gradient d'acétonitrile de 20 à 80 % sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse sur charbon à 10 %. On filtre ensuite le milieu réactionnel

Point de fusion : 125°C obtient 0,150 g du composé attendu. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on en 150 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.

 $[\alpha]_{D} = +10^{\circ} (c = 0,2 ; méthanol)$

HPIC : temps de rétention : 16,3 min C18 (20 % à 50 % d'acétonitrile en 20 minutes dans de l'eau à 0,1% d'acide Rendement : 35% trifluoroacétique)

25 Exemple 2 : (composé N°2)

3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanamide phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]-Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(aminoiminométhyl)]]]]

30 (2R)-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] butanoate de 1,1-diméthyléthyle

35 dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à température 2,60 g (13,64 mmoles) de chlorure de lpha-toluène sulfonyle A une solution refroidie à 0°C de 2,00 g (10,07 mmoles) de ambiante pendant 17 heures puis on dilue le milieu dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de (27,29 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 40 ml de (R)-2-amino-3,3-diméthylbutyrate de tert-butyle et 3,0 ml

WO 00/58346

réactionnel dans 200 ml de dichlorométhane. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium,

- 5 sodium. On seche la phase organique sur surface de solvant sous pression réduite. On filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométane (2:98). On obtient 2,04 g d'une huile épaisse incolore.
 - 10 Rendement : 56 %
- 2.2. Acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanoique.
- 15 On ajoute goutte à goutte 15,0 ml d'acide trifluoroacétique à une solution refroidie de 0°C de 2,04 g (5,99 mmoles) de (2R)-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de
- dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 6 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans 250 ml d'éther diéthylique et lave la solution avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 75 ml). On acidifie les phases aqueuses à pH 1-2 avec de 75 ml). On acidifie les phases organiques sur sulfate de l'éther. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.
- 2.3. (2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-0xo-2-[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

On obtient 1,45 g de produit sous forme d'huile incolore.

Rendement : 85 %

35 A un mélange de 1,10 g (3,85 mmoles) d'acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoïque et de 0,81 g (4,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (L)-methionine, ester méthylique dans 20 ml de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 0,57 g (4,22

mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 ml (11,48 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,82 g (4,43 mmoles de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide puis on agite à température ambiante pendant 16 heures. On

- concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml) et enfin une solution
- 10 aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).
 - 15 On obtient 1,36 g de produit sous forme de mousse blanche. Rendement : 81 %.
- 2.4. Acide (2S)-2-[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo2[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4(méthylthio)butanoïque.

20

- On refroidit à 0°C une solution de 1,34 g (3,09 mmoles) de (2.5)-2-[[(2.8)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de
 - 25 méthyle dans 16 ml d'un mélange tétrahydrofurane / eau (3:1). On ajoute 0,50 g (11,92 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté puis on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et on acidifie la
- solution aqueuse a pH 1 avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 1N. On extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle et rassemble les phases organiques, puis les lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore
 - 35 sous pression réduite.
 On obtient 1,40 g d'un solide blanc.
 Point de fusion : 100-102°C

2.5. [4-[[(2S)-2-[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-(méthylthio)-1-oxobutyl}amino]méthyl]phényl] [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

ഗ

0,636 g (1,79 mmoles) de dichlorhydrate sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoïque et On ajoute à un mélange de 0,80 g (1,70 mmoles) d'acide $(2S)-2-\{[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)])$

15 (3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On laisse de[[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de diisopropyl-N-éthylamine puis 0,36 g (1,88 mmoles) de N'diméthylformamide, refroidi à 5°C, 0,253 g (1,87 mmoles) de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de 1-hydroxybenzotriazole, 1,20 ml (6,89 mmoles) de N,N-

20 successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium (3 imes 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en 1M (3 \times 50 ml), une solution aqueuse saturée de bicarbonate dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite la solution température pendant 15 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite puis reprend le résidu remonter la température à l'ambiante et on agite à cette

25 réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur méthanol/dichlorométhane (3:97). gel de sílice en éluant par un mélange de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression

On obtient 0,567 g de produit.

Rendement : 46 %

80

2.6. Chlorhydrate de (2R)-N-[(1S)-1-[[[[4-(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[(phénylméthyl) (aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3sulfonyl]amino]butanamide.

35

carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de méthanol est oxo-2-[{(phénylméthyl)sulfonyl)amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl] 1,0 g (1,46) mmoles de [$\{4^{-1}\}$ [$\{(2S)-2-[(2R)-3,3-diméthyl-1-1-1,4]\}$]

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

catalyseur sur papier de verre et évapore le filtrat sous 3 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre ensuite le présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et de hydrogéné pendant 6 heures à une pression de 50 psi en

- 10 produit, on obtient 0,505 g de lyophilisat blanc. N/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le à 100 % en 180 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0
- 15 Rendement : 58% d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide Point de fusion : 150°C (décomposition) trifluoroacétique) HPLC : temps de rétention : 18,4 min Cl8 (2 % à 98 $[\alpha]_D = +10.0^{\circ} (c = 0.3; méthanol)$

Exemple 3 : (composé N°23)

 $phényl]méthyl]amino]carbonyl] pentyl]-<math>\alpha$ -[[(phénylméthyl) Chlorhydrate d' $(\alpha - R) - N - \{(1S) - 1 - \{[\{[4 - (aminoiminométhyl)\}\}\}\}$

20 sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.

3.1. $(2S)-2-[\{(2R)-2-[\{(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]\}$ -1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de

25

butyloxycarbonyl-(D)-4-thiazol- β -yl-alanine et de 1,75 g (9,18 mmoles) de l'ester méthylique de N-tert-A un mélange agité et refroidi à 0°C de 2,50 g (9,64 mmoles) de chlorhydrate de (L)-norleucine dans 30 ml

ω, 30 ambiante et on agite à cette température pendant 16 heures solution d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée dichlorométhane et lave la solution successivement avec une On dilue le milieu réactionnel dans 100 ml de goutte. On laisse remonter la température à la température diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide, puis 5,70 ml de dichlorométhane, on ajoute 1,37 g (10,10 mmoles) de (33,01 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, goutte à 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 g (10,10 mmoles) de W-(3-

en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée

en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 3,54 g d'un sirop épais incolore.

- Rendement : 100 %
- Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-1-oxo-3thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle. 3.2.
- diméthyléthoxy) carbonyl]amino]-1-0xo-3-thiazol-4-ylpropyl] amino]hexanoate de méthyle dans 100 ml de dichlorométhane. pendant 5 minutes dans une solution refroidie à $0\,^{\circ}\mathrm{C}$ de On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gaz 3,50 g (9,08 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1-10
 - triture le solide obtenu dans de l'éther diéthylique puis On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 8 heures, concentre sous pression réduite. On l'essore et le sèche sous vide. 15
 - Point de fusion : 158°C (décomposition) On obtient 2,64 g d'une poudre blanche. 20
- Rendement: 87 %
- (2S)-2-[[(2R)-1-0xo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de 3.3.
- méthyle. 25

g A une suspension refroidie à 5°C de 1,50 g (4,47 mmoles) chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4ylpropyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,894 g

- (4,69 mmoles) de chlorure de α -toluène sulfonyle dans 10 ml de 1,18 g (11,64 mmoles) de N-méthylmorphonine dans 5 ml de de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à 30
 - 100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, sulfate de sodium, la filtre puis évapore le solvant sous température ambiante pendant 15 heures puis le dilue dans puis de nouveau à 1'eau. On sèche la phase organique sur pression réduite. 35

WO 00/58346

THE RESERVE OF THE PARTY OF THE

20

PCT/FR00/00696

On obtient 1,24 g d'une huile épaisse incolore.

Rendement : 63 %.

3.4. Acide (25)-2-[[(2R)-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoïque. Ŋ

A 1,22 g (2,70 mmoles de (2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-

ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle en solution dans 10 ml [[phénylméthyl]sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-

- de tétrahydrofurane à température ordinaire, on ajoute une monohydraté dans 2 ml d'eau. On agite la solution à cette sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans solution de 0,29 g (6,91 mmoles) d'hydroxyde de lithium température pendant 4 heures puis on évapore le solvant 2
 - chlorhydrique 6N. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle et sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, on filtre puis évapore le solvant sous vide. 3 ml d'eau, puis l'acidifie à pH 2 avec de l'acide On obtient 1,11 g d'un solide amorphe. 15
- Rendement : 94 %. 20
- [[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]-3-thiazol-4-[[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-1-0xo-2-3.5.
- méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle. ylpropyl]amino]-1-oxohexyl]amino]

25

A une suspension agitée refroidie à 5°C de 0,55

- [[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl] (1,54 mmoles) d'acide (2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-
- carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane. dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl] $1-\mathrm{hydroxytriazole}$ et 0,292 g (1,48 mmoles) de N'-(3amino]hexanoïque et de 0,550 g (1,54 mmoles) de on ajoute 0,199 g (1,47 mmoles) de 30
- (4,69 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine dans 10 ml température ambiante pendant 15 heures puis évapore le diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On ajoute dichlorométhane. On agite le mílieu réactionnel à ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,61 g 35

puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On On obtient 0,51 g d'un solide amorphe qui est utilisé tel évapore le solvant sous pression réduite. sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et lM, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 150 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par

Rendement : 54 %

quel dans l'étape suivante.

3.6. Chlorhydrate d' $(\alpha - R) - N - [(1S) - 1 - [[[4 - 1] - 1] - [[[4 - 1] - 1] - [[4 - 1] - 1]]]$ pentyl]- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]thiazole-4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]

15

[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl] 0,50 g (0,709 mmol) de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-1-oxo-2-On hydrogène pendant 4 heures à une pression de 40 psi

20 amino]-1-oxohexyl]amino] méthyl]phényl]iminométhyl] catalyseur sur papier de verre et concentre le filtrat sous chlorhydrique à 0,1N dans l'isopropanol. On essore le présence de 0,10 g de palladium "black" et 10 ml d'acide carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de méthanol en

25 pression réduite. On purifie le produit brut par MPLC phase chlorhydrique aqueux N/1000 (3:7). inverse C18 en éluant avec un mélange de méthanol/acide

On obtient 0,38 g d'un solide blanc

Point de fusion : 164°C

 $[\alpha]_D$: + 14° (c = 0,45, méthanol)

d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide HPLC : temps de rétention : 15,1 min C18 (2 % à 98 % trifluoroacétique)

Rendement : 43 %

35

Exemple 4 : (composé N°1)

phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]- α -Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-\{(1S)-1-\{\{[[4-(aminoiminométhyl)], (1S)-1-\{[[4-(aminoiminométhyl)], (1S)-1-\{[1,1], (1S)-1-[[1,1], (1S)-[[1,1], (1S)-1-[[1,1], (1S)$ [(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétamide

WO 00/58346

22

PCT/FR00/00696

- (2S)-2-[[(2R)-2-(2,3-Dihydro-1H-indèn-1-y1)-2-[[(1,1diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de méthyle.
- 10 A un mélange refroidi à 5°C de 1,0 g (3,43 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 1,8 ml (10,33 mmoles) de 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,51 g (3,78 mmoles) de N-tert-butyloxycarbonyl-(2-indanyl)-(D)-glycine et 0,72 g (3,61 mmoles) d'ester méthylique de la (L)-méthionine dans
- 15 milieu réactionnel à température ambiante pendant 13 heures N, N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,724 g (3,78 mmoles) de solution successivement avec une solution aqueuse d'acide puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la N' - (3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On agite le
- phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la bicarbonate de sodium $(3 \times 50 \text{ ml})$, puis une solution citrique à 1M $(3 \times 50 \text{ ml})$, une solution aqueuse saturée en le solvant sous pression réduite.
- 20 On obtient 1,36 g d'un solide blanc. Point de fusion : 120°C

Rendement : 90 %

25 4.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

35 30 1,36 g (3,11 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-(2,3-dihydro-1Hamino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle dissout dans chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 5°C de température ambiante pendant 5 heures puis évapore la indén-1-yl)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl] On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

solvant sous pression réduite. On obtient 1,16 g de produit sous forme de sirop épais. Rendement : 100 %.

(2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-

PCT/FR00/00696

dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de méthyle.

23

dichlorométhane, à une solution refroidie à 0°C de 1,16 On additionne goutte à goutte 0,85 g (5,43 mmoles) de chlorure de n-butyl sulfonyle dissout dans 3 ml de

(3,11 mmoles) de chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-2-

butanoate de méthyle dans 6 ml de dichlorométhane, suivie (2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) d'une solution de 1,10 g (10,89 mmoles) de 2

18 heures puis le dilue dans 150 ml de dichlorométhane. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse N-méthylmorpholine dans 6 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant

bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en 15

On obtient 1,02 g de produit sous forme d'un solide blanc. gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). Point de fusion : 140°C Rendement : 72 % 20

4.4. Acide (2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoïque.

(2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-2)]méthyle dans 9 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on A une solution agitée à $20\,^{\circ}\mathrm{C}$ de 1,02 g (2,23 mmoles de indèn-1-y1)acétyl]amino]-4-(méthylthio) butanoate de ajoute 0,34 g (8,10 mmoles) d'hydroxyde de lithium 30

monohydraté et on poursuit l'agitation pendant 4 heures. On la solution aqueuse dans 10 ml d'eau. On acidifie à pH 1-2évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et dilue plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases par addition d'acide chlorhydrique 1N et on extrait 35

WO 00/58346

24

PCT/FR00/00696

organiques sur sulfate de sodium, les filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,98 g de produit sous forme d'une huile

Rendement : 100 %.

oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-2-[(Butylsulfonyl)amino]-2-(2,3dihydro-1*H*-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-4.5.

phénylméthyle. 2 A une suspension refroidie à $0^{\circ}C$ de 0,98 g (2,21~nmoles)dihydro-1H-inden-1-y1) acety1] amino]-4-(methylthio)

 $1-\mathrm{hydroxybenzotriazole}$ et 0,47 g (2,44 mmoles) de N' -(3- $\dim \operatorname{thylaminopropyl})-N-\operatorname{cthylcarbodiimide}$ dans 13 ml de butanoïque, 0,83 g (2,34 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, 0,300 g (2,44 mmoles) de 15

pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate dichlorométhane et 4 ml de diméthylformamide, on ajoute réactionnel pendant 15 heures puis le concentre sous $N,N-{
m diisopropyl}-N-{
m \'ethylamine}$. On agite le milleu goutte à goutte 1,50 ml (8,61 mmoles) de 20

solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase saturée en bicarbonate de sodium et enfin une solution d'éthyle et lave la solution successivement avec une 25

silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de solvant sous pression réduite. 30

On obtient 1,20 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 163°C 35

Rendement : 77 %

(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-4.6. Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[\ (1S)-1-[\ [\ [14-$

Dans un appareil de Parr, on soumet pendant 12 heures à une 5 pression de 50 psi d'hydrogène, 1,20 g (1,70 mmoles) de [[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 70 ml de méthanol en présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et 3,4 ml d'acide chlorhydrique IN. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C18 en éluant avec un gradient

d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans une 15 solution aqueuse d'acide chlorhydrique N/1000.

On obtient 0,257 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 150 - 155°C

 $[\alpha]_D$: -5,4° (c = 0,13; méthanol)

HPIC: temps de rétention = 20,0 min C18 (2 à 98 % 20 d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide

trifluoroacétique) Rendement : 20%

Exemple 5 : (composé N°27)

25 Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1R)-2-[[4-(aminoimino méthyl)phényl]méthyl]amino]-1-[(éthylthio)méthyl]-2-oxoéthyl]-\alpha-[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] benzènebutanamide.$

30 5.1. [{4-[[(2R)-2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]2-[(éthylthio)méthyl]acétyl]amino]méthyl]phényl]
iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

A un mélange agité à 0°C de 1,0 g (4,01 mmoles) de 35 (L)-N-tert-butyloxycarbonyl S-éthylcystéine et de 1,50 g (4,21 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 12 ml d'un mélange dichlorométhane/diméthylfornamide (2:1), on ajoute 0,60 g

WO 00/58346

26

PCT/FR00/00696

(4,44 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,80 ml (16,07 mmoles) de *N*,*N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,85 g (4,43 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à

- 5 température ambiante pendant 16 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'éther diéthylique et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M (3 x 50 ml), de l'eau (50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate 10 de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite
- On obtient 1,43 g de produit sous forme d'une poudre 15 blanche.

Point de fusion : 100-101°C

Rendement : 69 %

5.2. Chlorhydrate de [[4-[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de

- 25 1,43 g (2,77 mmoles) de [[4-[[[(2R)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-[(éthylthio)méthyl] acétyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 4 heures puis le 30 concentre sous pression réduite
- 30 concentre sous pression réduite. On obtient 1,01 g d'une poudre blanche. Point de fusion : 149°C

35 5.3. $(\alpha-R)-\alpha-[[(Phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoate de méthyle.$

À une suspension refroidie à 0°C de 3,0 g (13,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la

27

PCT/FR00/00696

WO 00/58346

oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate

de phénylméthyle.

PCT/FR00/00696

· 然后被 按照日本

有机的工作的 母亲工作

MENTAL SERVICE

(D)-homophénylalanine dans 50 ml de dichlorométhane, on mmoles) de chlorure d' α -toluène sulfonyle dans 30 ml de dichlorométhane, suivi de l'addition goutte à goutte de ajoute goutte à goutte une solution de 3,74 g (19,62

- aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution 4,23 g (41,79 mmoles) de N-méthylmorpholine. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 17 heures puis le lave avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase
 - solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut On obtient 2,73 g de produit sous forme d'une meringue organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). 10

15

Rendement : 60 %

Acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène$ butanoïque. 5.4.

20

et 3 ml d'eau, on ajoute 0,31 g (7,40 mmoles)d'hydroxyde de benzène butanoate de méthyle dans 8 ml de tétrahydrofurane (2,10 mmoles) de (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] A une solution agitée à température ambiante de $0,732~\mathrm{g}$

- pression réduite et on dilue la solution aqueuse dans 15 ml d'eau. On acidifie la solution à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique 1N. On extrait plusieurs fois à l'acétate lithium monohydraté que l'on agite à cette température pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous 25
- d'éthyle et lave les phases organiques rassemblées avec une sèche ensuite sur sulfate de sodium. On filtre puis évapore solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, que l'on le solvant sous pression réduite. 30
 - On obtient 0,671 g de produit sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 130°C

Rendement : 95 %. 35

[[4-[[[(2S)-3-(Ethylthio)-2-[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-5.5.

d'acide $(\alpha-R)-\alpha-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène$ A un mélange refroidi à 5°C de 0,658 g (1,97 mmoles)

butanoïque et de 0,934 g (2,07 mmoles) de dichlorhydrate de [[4-[[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl] phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,293 g (2,17 mmoles) de

- N, N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,416 g (2,17 mmoles) de N' - (3-diméthylaminopropyl) -N-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 16 heures puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution 1-hydroxybenzotriazole, 0,764 g (5,91 mmoles) de 10
- solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtre et successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique IM $(3 \times 100 \text{ ml})$, de l'eau (100 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium $(3 \times 100 \text{ ml})$ puis une 15
 - produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le On obtient 0,82 g de produit sous forme de meringue avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). 20

Rendement : 60 % 25

(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]-1-Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[\ (1R)-2-[\ [\ [4-$ [(ethylthio)methyl]-2-oxoethyl]- α -5.6.

[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzènebutanamide

30

Une solution de 0,818 g (1,17 mmoles) de [[4-[[[(2S)-3-(éthylthio)-2-[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[(phénylméthyl) sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-oxopropyl]amino]méthyl]

de σ chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 40 ml pression de 50 psi pendant 4 heures, en présence de 0,30 méthanol est hydrogêné dans un appareil de Parr à une de palladium sur charbon à 10 % et 1,2 ml d'acide

à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans de l'acide chlorhydrique N/1000. HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par un gradient de 0 filtrat sous pression réduite. On purifie le produit par

On obtient 0,250 g de produit sous forme de solide blanc. Point de fusion : 125°C

 $[\alpha]_{D}$: - 5,77° (c = 0,225; méthanol)

HPLC : temps de rétention = 20,7 min C18 (2 à 98

trifluoroacétique) d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide

Rendement : 35 %

Exemple 6 : (composé N°5)

 $\verb|phényl| \verb|méthyl| amino| carbonyl| pentyl| - \alpha - \{ (\verb|phényl| méthyl|) - \alpha - \{ (\verb|phényl| méthyl| méthyl|) - \alpha - \{ (\verb|phényl| méthyl| méthyl|$ Chlorhydrate d' $(\alpha-R)-N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)]]]$

15

sulfonyl]amino]naphtalène-3-propanamide.

(2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]de méthyle. amino]-3-naphtalèn-2-yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate

20

A un mélange refroidi à 0°C de 2,0 g (6,34 mmoles) de (6,60 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (D)-M-tert-butyloxycarbonyl-3-(2-naphtyl)alanine, 1,20 g

25 dilue le milieu réactionnel dans 300 ml d'éther diéthylique ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et lave la solution successivement avec une solution (3 x 100 ml), et enfin une solution aqueuse saturée en aqueuse d'acide citrique lM $(3 \times 100 \text{ ml})$, de l'eau (100 ml)mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide1-hydroxybenzotriazole et 3,30 ml (18,94 mmoles) de puis on agite à température ambiante pendant 12 heures. On N,N-diisopropyl-N-éthylamine, on ajoute 1,34 g (6,99 (L)-norleucine, 0,943 g (6,98 mmoles) de

35 gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

Rendement : 98 % On obtient 2,74 g de produit sous forme d'une meringue.

Chlorhydrate de (2S)-2-[[(2R)-2-amino-3-naphtalèn-2yl-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle.

2,80 g (6,42 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-2-[[(1,1chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide

- 10 4 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression dichlorométhane puis on poursuit l'agitation à 20°C pendant diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-3-naphtalèn-2-yl-1oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle dans 200 ml de
- 15 On obtient 2,40 g d'un solide amorphe Rendement : 100 %
- 6.3. (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-y1-1-oxo-2hexanoate de méthyle. [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]

20

25 amino]hexanoate de méthyle et 3,53 ml (25,34 mmoles) de (2S)-2-[(2R)-2-amino-3-naphtalen-2-yl-1-oxopropyl]A un mélange de 2,40 g (6,33 mmoles) de chlorhydrate de

- d'acide chlorhydrique IN, puis une solution aqueuse saturée lpha-toluène sulfonyle puis on agite à température ambiante triéthylamine dans 100 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on ajoute 2,20 g (11,54 mmoles) de chlorure de pendant 19 heures. On lave la solution avec une solution
- 35 méthanol / dichlorométhane (1:99). en bicarbonate de sodium, et enfin une solution aqueuse On obtient 1,60 g de produit sous forme d'une meringue. pression réduite. On purifie le produit brut par sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange Rendement : 51 %
- 6.4. Acide (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-

31

monohydraté. Le milieu réactionnel est agité à $20\,^\circ\mathrm{C}$ pendant [[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'eau, on 5 (3,22 mmoles) de (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-l-oxo-2ajoute 0,48 g (11,44 mmoles)de d'hydroxyde de lithium A une solution agitée à température ambiante de 1,60

4 heures, puis on évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau puis acidifiée à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 3N. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore 10

On obtient 1,50 g d'un solide blanc. le solvant sous pression réduite. Point de fusion : 129°C 15

Rendement : 97 %.

oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate [[phénylméthyl]sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-[[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2phénylméthyle. 6.5 20

N' - (3-dim'ethylaminopropyl) - N'-'ethylcarbodiimide à un mélange de 0,60 g (1,24 mmoles) d'acide (2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-y1-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoïque, 0,42 g (1,31 mmoles) de dichlorhydrate de On ajoute 0,26 g (1,36 mmoles)de 25

dichlorométhane/diméthylformamide (1:1) refroidi sur bain N, N-diisopropyl-N-éthylamine dans 6 ml d'un mélange 1-hydroxybenzotriazole et 0,65 ml (3,73 mmoles) de [[4-aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle, 0,185 g (1,37 mmoles) de 30

de glace. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et purifie le produit brut par chromatoflash sur On obtient 0,79 g de produit sous forme d'une mousse gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). 35

WO 00/58346

32

PCT/FR00/00696

blanche.

Rendement: 85 %

Chlorhydrate d' $(\alpha - R) - N - [~(1\,S) - 1 - [~[~[~[~4 - (aminoimino + 1)]]]))$ méthyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- α -[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]naphtalène-3propanamide. 9.9

On hydrogène pendant 5 heures à température ambiante à une pression de 40 psi 0,790 g (1,06 mmoles) de [{4-[[[(2S)-2-[[(2R)-3-naphtalèn-2-yl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl] méthanol en présence de 0,20 g de palladium sur charbon iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl] 10

un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans produit brut par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant catalyseur et évapore à sec le filtrat. On purifie le 10 % et 1 ml d'acide chlorhydrique à 1N. On filtre le de l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. 15

On obtient 0,505 g d'un solide blanc. Point de fusion : 135-140°C 20

HPLC : temps de rétention = 8,7 min C18 (40 % d'acétonitrile dans de l'eau à 0,1 % d'acide $[\alpha]_p$: +5,0° (c = 0,2; méthanol)

trifluoroacétique) Rendement : 74 % 25

Exemple 7 : (composé n° 51)

(2S)-N-[[4-[Amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-2-[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] pentyl]amino]hexanamide 30

A une solution de '0;56 g (8,06 mmoles) de chlorure d'hydroxylammonium et 3,00 ml (21,52 mmoles) de 35

[imino[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[(phénylméthyl) ambiante, on ajoute 0,900 g (1,36 mmole) de chlorhydate d' triéthylamine dans 30 ml d'éthanol absolu à température sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl}

méthanol/dichlorométhane (2:98). chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange milieu réactionnel et on purifie le produit brut par température ambiante pendant 96 heures. On évapore à sec le phényl]méthyl]carbamate de phénylméthyle, puis on agite à

On obtient 0,340 g d'un solide blanc. $[\alpha]_{\text{D}}$: +15,8° (c=0,12 ; méthanol) Point de fusion : 198°C

Rendement : 52%

Exemple 8 : (composé N° 52)

phényl]méthyl]carbamate de méthyle sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl] [Imino[4-[[[(2S)-2-[[(2R)-4-methyl-1-oxo-2-[[(phenylmethyl)])]]]]]

15

amino]pentyl]amino]hexanamide (composé N°48, préparé comme dans les exemples ci-dessus) dans 20 ml de dichlorométhane $m \in thy1]-2-[[(2R)-4-m \in thy1-1-oxo-2-[[(ph \in thy1)sulfony1]]]$ chlorhydrate de (2S)-N-[[4-(aminoiminométhyl)phényl]A un mélange refroidi à 0°C de 0,438 g (0,77 mmole) de

20

ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est chromatoflash sur gel de sillice en éluant avec un mélange ensuite évaporé à sec et le produit brut est purifié par on ajoute 0,39 ml (3,10 mmoles)de de chloroformiate de méthyle puis on agite à tempréature 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, suivi de 0,077 ml (1,00 mmol)

25

On obtient 0,314 g de poudre blanche

méthanol/dichlorométhane (2:98).

Point de fusion : 208°C

Rendement: 70% $[\alpha]_{b}$: +16,5° (c=0,2; méthanol)

Tableau

$$Q \xrightarrow{H} Q \xrightarrow{N} H \xrightarrow{R_1} Y$$
 (I)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
1	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-СН ₂ СН ₂ SCH ₃		NH NH2	150-155	- 5,4° (c=0,13 méthanol
2	so ₂	-СН ₂ СН ₂ SCH ₃	tBu	-NH NH2	150 (dec)	+ 10° (c=0,3 méthanol)
3 •	SO ₂	nBu	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	NH NH₂	135	+ 20,5° (c=0,2 méthanol)
4	СН ₃ СН ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH2	120	+ 17° (c=0,1 méthanol)

WO 00/58346

PCT/FR00/00696

34

202001000000000	PC.17 FKUU/UU090	

non déterminé

méthanol

°5,3 -

+ 3,8° (c=0,18 méthanol)

(Lonsdièm

2,0=0) .01 + methanol)

2,0=5)

méthanol)

.82,2 +

+ 5,0° (C=0,2: méthanol)

[a]D

z HN

ни

z HN

ни

, HN

гни

, NH

ни

z H M

ни

NHS

ни

X

203-206

150

180

152

130

510

132-140

(HCT) E(_oC)

PCT/FR00/00696

WO 00/58346

	+ 4,5° (c=0,2 méthanol)	zet	*HN H		กศูน	-tos	
	+ 17° (c=0,2 πέτhanol)	SST	r _{HN} H	\bigcirc	ngu	²os .	Lī
	°S + (C=O,17 (Lonsd1)m	58	'HN HN	uat	-сн ⁵ асн ⁵ сн ³	_tos	16
36	+ 28° (c=0,1 méthanol)	(qec) IS0	*HN H	-сн ^х сн (сн ³) ⁵	rgu	°os Cos	ςτ
į	°2,52 + (C=O,2 méthanol)	011	*HN H	-CH ^S CH (CH ³) ^S	-ch ₂ och ₃	_zos	ÞΙ
	+ 13° (c=0,18 méthanol)	991	*HN HN	$\overline{}$	ngu	_tos	13
	+ 20° (c=0,25; méthanol)	591	r _{HN} H	-00	ngu	_ <u>z</u> os	15
W C 00/26240	[α] ^D	(HCJ) E(°C)	X	R2	В	ō	,N

-СН⁵-СН (СН³) ⁵

В

ngu

-ch2ch2sch3

ngu

ngu

-CHSCH3

ngu

ngu

ťъ

 $HO^{S}C-(CH^{S})^{3}-2O^{S}$

-zos

_zos

 CH^{3} (CH^{5}) ${}^{3}ZO^{5}$ -

ŏ

π

Oτ

6

8

L

9

ς

۰N

 $[\alpha]_D$

non : déterminé

+ 5,2° (c=0,135 méthanol)

> - 1° (c=0,2

méthanol)

+ 8° (c=0,3 méthanol)

+ 14° (c=0,45 méthanol)

non déterminé

non déterminé

F(°C) (HC1)

163

192*

130

120

164

(dec)

115

78

Y

NH2

NH₂

ин,

NH,

`ин,

37

Š	
00/5834	
/583	
4	

38

PCT/FR00/00696

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
26	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	nBu		-NH NH2	165	- 22,5° (c=0,2' méthanol)
27	SO ₂ -	-сн ₂ sсн ₂ сн ₃	—сн ₂ сн ₂	-NH NH2	125	- 5,77° (c=0,225 méthanol)
28	SO ₂ —	nBu	F	−NH NH₂	163 (dec)	- 7° (c=0,1 méthanol)
29	СН ₃ (СН ₂) ₃ SO ₂ -	nBu	— СH ₂ CH ₂ —	-NH NH ₂	170 (dec)	- 3° (c=0,1 méthanol)
30	СН ₃ СН ₂ SO ₂ -	-СН ₂ СН ₂ SCH ₃		-NH NH ₂	-	- 21° (c=0,1 méthanol)
31	H ₃ C SO ₂	nBu	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH2	150	+ 28,5° (c=0,2 méthanol)
32	СН ₃ СН ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃		-NH NH ₂	110	- 13,5° (c=0,2 méthanol)

N°

19

20

21

22

23

24

25

Q

 $CH_3 - (CH_2)_3 - SO_2 -$

CH3CH2SO2-

`so<u>-</u>-

 R_1

nBu

nBu

 $-CH_2CH_2SCH_3$

 $-CH_2CH_2SCH_3$

nBu

-CH₂SCH₃

-CH₂SCH₃

 R_2

 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$

— СH₂CH₂

— сн₂сн₂-

 $-CH_2CH(CH_3)_2$

 $-CH_2CH(CH_3)_2$

	+ 17,5° (c=0,2 méthanol)	011	r _{HN} H	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-сн ⁵ сн (сн ³) ⁵	-žos	36
	. 4,6° (c=0,35 méthanol)	(gec) .	zHN H	ngı	ngu	СН ³ (СН ⁵) ³ 20 ⁵ -	38
	.6° (c=0,2 méthanol)	*0SI	THN H	N N	ngu	<u>-</u> cos	Lε
39	+ 14° (c=0,5 méthanol)	(qec) 718*	r _{HN} H	- (СН ⁵) ⁴ ИН ⁵	กสูน	-tos	98
	+ 32° (c=0,175 méthanol)	. 051	*HN H	-CH ³	ngu	_čos_	35
	+ 1° (C=0,2 méthanol)	OTT	*HN HN	-СН ⁵ СН (СН ³) ⁵	-ch ⁵ ach ⁵ ch ³	-zos	34
	+ 16° (c=0,25; méthanol)	511-011	ž _{HN} K	—CH ³ CH ³	ngu	žos S	33
/O 00/58346	[α]	(HCJ) E(,C)	X	R2	В	٥.	°И
5							

PCT/FR00/00696

41

		<u> </u>				
N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] ₀
47	SO ₂ -	CH ₃	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH NH,	253 (dec)	+ 22° (c=0,2: méthanol)
48	SO ₂	nBu	-СH ₂ Сн (СН ₃) ₂	NH NH2	110	+ 25,5° (c=0,2 méthanol)
49	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-СH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu	NH NH ₂	152 (dec)	-13° (c=0,125 méthanol)
50	CF ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu	-NH NH2	157	-30° (c=0,2 méthanol)
51	SO ₂ -	nBu	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	NH ₂	198 (base)	+15,8° (c=0,12 méthanol)
52	SO ₂	nBu	-СН ₂ СН (СН ₃) ₂	-NH OMe	208 (base)	+16,5° (c=0,2 méthanol)

WO 00/58346

42

PCT/FR00/00696

ない いいいいい

Dans le tableau

- $\lceil \alpha \rceil_D$ désigne le pouvoir rotatoire.

carbone portant R2. configuration (S) sur le carbone portant R_i et (R) sur le Tous les composés du tableau sont optiquement purs, de

5

- point de fusion. "dec" signifie que le composé se décompose à son
- 1,1-diméthyléthyle). - "tBu" représente le groupe tert-butyle (ou
- "nBu" représente le groupe butyle linéaire.

10

dichlorhydrates ou des composés marqués "base" qui ne sont sauf les composés marqués par * qui sont des Tous ce composés se présentent sous forme de chlorhydrate, "nPr" représente le groupe propyle linéaire.

substances actives en thérapeutique. Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme

20

15

pas salifiés.

un test d'inhibïtion du facteur de coagulation VII/VIIa Les composés de l'invention ont été soumis en particulier à (facteur VII/VIIa).

<u>Test Ki VII</u>

25

Principe du test Ki Facteur VIIa

30

VIIa pour son substrat. complexe Facteur VIIa/Facteur Tissulaire sur un substrat substrat c'est à dire qu'il diminue l'affinité du Facteur compétitif s'il augmente le Km du Facteur VIIa pour son l'inhibiteur testé. Un composé est dit inhibiteur chromogénique en présence de concentrations variables de Ce test a pour but de mesurer l'activité amidolytique du

<u>3</u>5

à une concentration, est mesurée de façon cinétique (calcul Cette activité amidolytique du Facteur VIIa (FVIIa), testé de la vitesse) en déterminant le clivage du substrat (deux

WO 00/58346

43

PCT/FR00/00696

concentrations testées) au cours du temps à l'aide d'un para-nitroaniline en mesurant l'absorbance à 405 nm. Le lecteur de microplaque qui détermine la libération de composé est testé à 7 concentrations.

- La détermination du Ki est faite selon la méthode de Dixon concentration du composé et pour chaque concentration de dans laquelle on trace 1/vitesse en fonction de la substrat (S1 et S2).
 - Le point d'intersection des droites de régression linéaire projeté sur l'axe des x détermine la concentration d'inhibiteur correspondant à -Ki. 10

Protocole

- la partie soluble extracellulaire (acides aminés 1 à 219). humain recombinant (produit dans E. Coli) et correspond à Les complexes FVIIa/Facteur Tissulaire sont préalablement Le Facteur VIIa utilisé est humain recombinant (produit dans des cellules CHO). Le Facteur Tissulaire (FT) est 15
- formés en incubant le Facteur VIIa et le Facteur Tissulaire de chlorure de calcium à 5 mM et utilisé à la concentration dans un rapport de concentration molaire de 1/5 en présence finale de 3,75 nM de FVIIa en présence de 18,75 nM de FT. 20
- pNA) à 0,66 et 2,64 mM. Les composés sont mis en solution à 5 mM ; un substrat chromogénique CBS-3447 (HD-CHG-But-Arg-On utilise un tampon TBSA : Tris 50 mM pH7,5, chlorure de 3,75 nM/18,75 nM en tampon TBSA + chlorure de calcium à sodium 100 mM, BSA 0,1%; un complexe FVIIa/FT à 25
 - 1 mM pour être testés. 30
- suivant (sans incubation; concentrations finales) : composé (S1=0,66 mM et S2= 2,64 mM) puis complexe FVIIa/FT (3,75 nM/18,75 nM), les volumes respectifs des godets étant 25 Les réactifs sont déposés dans les godets dans l'ordre (aux 7 concentrations + un témoin) puis substrat 35

Les Ki des composés de l'invention sont de préférence

50 µl et 25 µl.

WO 00/58346

44

PCT/FR00/00696

The second second

上 电影 美国

inférieurs à 1 µM.

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'une étude de leur <u>activité antithrombotique</u>.

Test antithrombotique in vivo

Principe du test

veineux dans lequel est inséré un fil de coton imprégné de Cobaye est obtenu par la mise en place d'un shunt artério-La formation d'un thrombus FT-dépendant chez le Rat ou le thromboplastine (Facteur Tissulaire : FT). 10

Protocole

- (Hartley), d'un poids moyen de 300-350 g au pentobarbital injections intra-veineuses tandis que la veine jugulaire de sodium (60 mg/kg ip). Une veine fémorale (Rat) ou la veine jugulaire droite (Cobaye) est canulée pour les On anesthésie le Rat, (Sprague Dawley), ou le Cobaye 15
- gauche et l'artère carotide droite sont canulées à l'aide d'un cathéter rempli de soluté physiologique à 0,9 % pour l'administration intra-veineuse de plusieurs doses de composé (groupes traités) ou de son solvant (groupe la constitution du shunt. Cinq minutes après 20
- cathéters à l'aide d'un tube de plastique souple de 3 mm de coton imprégné de thromboplastine. La circulation sanguine diamètre intérieur et de 6 cm de long contenant un fil de est rétablie pendant 5 min (Rat) ou 10 min (Cobaye). Le témoin), le shunt est assemblé en connectant les deux shunt est alors retiré et le fil de coton associé au 30 25

Expression des résultats

thrombus est prélevé et immédiatement pesé.

diminution du poids de thrombus pour chaque groupe traité, différents groupes sont déterminées. Les pourcentages de comparativement au groupe témoin, sont calculés afin de déterminer une DAso, dose de composé inhibant de 50 % le Les moyennes (± ESM) des poids de thrombi dans les poids de thrombus chez les animaux témoins. 35

45

Les DA_{50} des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 5 mg/kg.

les résultats de ces essais biologiques ont montré que les composés de l'invention présentent des propriétés inhibitrices du facteur VII/facteur VIIa.

A ce titre, ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de diverses formes de pathologie impliquant le facteur VII/facteur VIIa et la cascade de coagulation. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse, artérielle ou coronaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la resténose après

15 angioplastie, l'hypercoagulabilité oncologique, la fibrillation atrale, l'embolisme pulmonaire, l'oedème, l'inflammation ou la fibrose pulmonaire, le choc septique, le traitement post-pontage cardiaque, la prévention de la reocclusion aggravée suite à une thrombose ou en

20 prophylaxie pour l'angore instable.

A cet effet, ces composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes forme convenant à une administration orale,

25 parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, gélules, dragées, capsules, suspensions, solutions buvables ou solutions injectables et dosés pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g par jour, en une ou plusieurs prises.

0 Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique et occulaire.

WO 00/58346

46

Revendications

PCT/FR00/00696

Composé de formule générale (I)

 $\mathbb{R}_{2} \xrightarrow{\mathbb{R}_{2}} \mathbb{R}_{1}$

dans laquelle,

R₁ représente

soit un groupe (C₁-C₇) alkyle pouvant être substitué par un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe $-(CH_2)_n-X-R_3$ où R_3 représente un groupe 15 (C_3-C_3) alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et X représente un atome de soufre ou d'oxygène,

R₂ représente

soit un groupe (C;-C;) alkyle pouvant être substitué par 20 un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un groupe trifluorométhyle,

soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle, 25 pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe (C1-C1)alcoxy,

soit un groupe carbocyclique ou un groupe 30 hétérocyclique,

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule (II)

 $\frac{\omega}{5}$

__

- British walker

PCT/FR00/00696

我打 我们我想在

High marketing

PCT/FR00/00696

. ņo

A représente

soit un atome d'hydrogène soit un groupe $^{\mathrm{NH}_{2}}$

soit un groupe OH,

soit un groupe (C₁-C,)alkyle,

soit un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle,

10 R, représente

soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, et Q représente un groupe R_5-SO_2-

15 où R, représente

soit un groupe (C_1-C_8) alkyle, soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe cycloalkylalkyle, soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le

groupe phényle par un groupe méthoxy

soit un groupe B-(CH₂),-SO₂-, où B peut être une groupe -COOH ou -CF₃ et p peut varier de 1 à 3, leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ainsi que leurs sels. 25 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le carbone qui porte R₁ est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R₂ est de configuration absolue (R). 30 3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication l ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)

35

dans laquelle $R_1,\ R_2,\ et\ \mathbb{Q}$ sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (11)

dans laquelle R_{i} est tel que défini dans la revendication 1

10 et 2 est un groupement protecteur, pour obtenir un composé de formule (IX)

15

dans laquelle $R_1,\ R_2,\ Q$ et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et 2 est tel que défini dans la formule

20 revendication 1 et 2 est tel que défini dans la formule (II), que l'on fait réagir avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH ou bien que l'on hydrogénolyse par la suite pour de companie (I) dans laquelle A est un

25 obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe H, que l'on fait éventuellement réagir avec un chloroformiate de (C₁-C₆)alkyle en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe (C₁-C₆)alcoxycarbonyle.

35

30

composé de formule (XV) revendication 1 et ${\tt Z}$ est un groupement protecteur avec un

$$GP_2N \longrightarrow OH \qquad (XV)$$

ა

un composé de formule (XVI) et ${\sf GP_2}$ est un groupement protecteur orthogonal pour obtenir dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1

(XVI)

15

- 25 20 défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de l'on déprotège enfin par hydrogénolyse. formule (IX) tel que défini dans la revendication 3, que sulfonyle de formule Q-Cl, dans laquelle Q est tel que déprotège puis sur lequel on fait réagir un chlorure de respectivement dans les formules (XIV) et (XV), que l'on revendication 1 et Z et GP_2 sont tels que définis dans laquelle R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis dans la
- selon la revendication 1 ou 2. 5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé
- 35 acceptable. association avec tout excipient pharmaceutiquement contient un composé selon la revendication 1 ou 2 en 6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle

INTERNATIONAL
SEARCH
REPORT

		-
PCT/FR 00/00696	inti ional Application No	
96	200	

70 6																							
PCT/S4200		Name and mai	16	Late of the act	later than	Cration or of cration or of ocument ref. other means	T document	"A" documen conside "E" earlier do	Special cate	X Furths		A	A	>	>	<	Category '		Electron	Documa	IPC	Accordi B. FIEL	IPC C
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentitaan 2 NL - 2250 HV Riswijk Tel. (-313-70) 340-3040, Tr. 31 651 epo ni, Fax. (+31-70) 340-3016	and making address of the ISA	June 2000	uale of the actual completion of the international search	later than the priority date claimed	cation of other locationship to postication data of which we cation of other special reason (as apecified) Or occument referring to an oral disclosure, use, exhibition or other feeting.	which may throw doubts on priority claim(s) or	"A" document delining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international lifting date.		e continuation of box C.	1	EP 0 601 459 A (SQUIBE BRISTOL MYERS 15 June 1994 (1994-06-15) claims	EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 August 1995 (1995-08-30) page 15-20	US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01)	03 5 705 487 A (SCHACHT AARON L 6 January 1998 (1998-01-06) column 2 -column 4 column 22; example 24 claims 1,4,5 column 12 -column 14	II C. T. A. C. T.	Category Citation of document, with indication, where anomaly category	was unisused curing the international search (name of data base and, where practical search terms used		Documentation searched other than minmum documentation to the extent that such documents are less than	Minimum documentation searched (classification system tollowed by classification symbols)	According to Intermetoral Patient Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED	A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K5/06
, , , , , ,	Authorized officer	26/06/2000	of the state of th	Date of mailing of the international control	in the art.	involve an inventive step when the doctament is along and to document of particular relevance; the claiment is along an account of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the obcument is combined with one of more other stud obcument and the combined with one of more other stud obcuments.	document of particular relevance; the claims cannot be considered moust or cannot be	Tellater document published after the infernational filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		X Patent tamity members are listed in annex		ERS CO)	ORP)	AL)	ET AL)	event passages		ss and, where pracket, search terms used	are included in the fields so	such documents and industrial	ation symbols)	lication and IPC	PCT/FR 00/00696
					t person skilled	nt is taken alone of invention of invention e step when the her such docu-	d aversion	application but		nex					1-6	Relevant to claim No.			arched)/00696

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Jonal Application No PCT/FR 00/00696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category | Crausor of document, with indication where appropriate, of the relevant passages FR 2 593 813 A (SANOFI SA) 7 August 1987 (1987-08-07)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Ilonal Application No PCT/FR 00/00696 Information on patent family members

Publication date	08-01-1998 18-09-1995 18-11-1997 09-08-1995 09-04-1997 20-09-1995 03-09-1996 19-12-1997 13-10-1997 13-01-1998 13-01-1998 22-06-1998	21-12-1995 11-12-1995 13-12-1995 27-02-1996	03-08-1995 28-07-1995 28-07-1995 28-07-1995 28-07-1995 28-07-1995 28-06-1997 28-06-1997 28-04-1998	27-02-1997 16-06-1994 03-06-1994 02-08-1994 10-12-1996 21-04-1998	15-09-1990 12-01-1993 18-10-1990 09-09-1987 21-10-1987 01-02-1987
Patent family member(s)	684918 B 197255 A 9506979 A 2183464 A 1147205 A 962584 A 962451 A 76330 A 76330 A 76330 A 76330 A 76330 A 950937 T 950937 T 950937 T 950937 A 5726159 A 5726159 A 572159 A 572159 A	2162095 A 2151412 A 0686642 A 8053492 A	1025795 A 2140598 A 1 121068 A 1 950309 A 7 752217 A 2 70397 A 2 70395 A 5 574487 A	675981 B 5208193 A 2110464 A 6211894 A 5583146 A 5 5741792 A 5 5741799 A	AT 56429 T CA 1312703 A DE 374828 D E 0236164 A JP 62240657 A PT 84171 A,B US 4791102 A
Publication date	06-01-1998 AU AU BR BR CA	01-10-1996 AU CA CA JP	30-08-1995 AU CA CN CN HU HU NO NO NO NO NO SA	15-06-1994 AU CA CA DP DP US	07-08-1987 C
Patent document cited in search report	US 5705487 A	US 5561146 A	EP 0669317 A	EP 0601459 A	FR 2593813 A

page 2 of 2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

2

	Fondionnaire autorise Cervigni, S	Ofton Europolen des Billowats, P.B. 5819 Patentian 2 Nt 2250 H/W Rjawik Nt 2750 H/W Rjawik Tail (-37-70) 340-200 T. x. 1 651 epo nt. Fax: (-31-70) 340-2016	
	26/06/2000	16 Julin 2000	-1
recherche internationale	Data d'expedition du present rapport de recherche internationale		
a diata do la principa serioria o principa serioria del montro del	Lectropy provise an indepted participation of past of data do la lectropy provise an indepted past of past of data do la lectropy provise and past of past of data do la lectropy provise and past of past of past of lectropy provise and after considerate comma participat. Priven tipon neverdaguian en past past past past past past past past		
els sont indiques en annexe le dépôt international ou la	les documents de lamilles de brevets sont indiqués en ennese document utérieur publié après la dale de dépôt mannational ou la	uments	
	/	_ 1	
	ERS CO)	A EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 Juin 1994 (1994-06-15) revendications	_
	ORP)	A EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 août 1995 (1995-08-30) page 15-20	
	ET AL)	A US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET 1 octobre 1996 (1996-10-01)	
1-6	ET AL.)	X US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L 6 janvier 1998 (1998-01-06) colonne 2 -colonne 4 colonne 22; exemple 24 revendications 1,4,5 colonne 12 -colonne 14	
no. des revendications visées	on des passages perlinents	Calegone 1 Identification des documents casa avec, le cas échéant. Findication des passages pertinents	
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
ble, termes de recherche utilisés)	ale (nom de la base de donnees, el si réalisal	Base de conness electronique comunitée au cours de la recherche mismutonate (nom de la base de conness, el si malistable, termés de techerche utilisés)	
sur losquels a porté la recherche	e où cea documents relèvent des domaines.	Ocumeniation consultée autre que la documentation mismaie dans la mesure ou ces documents relévent des domaines sur lesqueis a porté la recherche	
	oles de classement)	Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement CTB 7 CO7K	
	suffication nationale et la CIB	Seon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la lois selon la classification nationale et la CIB. B. OOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE à PORTE	
00/00696	PCT/FR 0	A CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CTB / C07KS/06	

page 1 de 2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 00/00696

C (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS
Calégoria | Identification des documents cités, avec.is cas echéant, l'indicationdes passages pertinents FR 2 593 813 A (SANOFI SA) 7 août 1987 (1987-08-07) no, des revendications visees

Formulaire PCT/t/Su/210 (suite de la deudème feuille) (juitlet i 992)

ğ	-
RECHERCHE INTERNATIONALE	continue de bressehe
RECHERCHE	deviced at authors, at an inches
DE	
RAPPORT	

r de rechei	I DE RECHERCHE INTERNATIONALE	ATIONALE	De ide Internationale No	mationale No
ignements relatifs aux mer	ignements relatifs sux membres de familles de brevets	Į.	PCT/FR (PCT/FR 00/00696
nent brevet die	Date de	Membre(s) de la	la (S)	Date de publication

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	_	Membre(s) de la amille de brevet(s)		Date de publication
US 5705487	∢	06-01-1998	AU A	684918 1975295 950679 96181814 1147205 9618346 9618284 961828 961828 961828 961828 961828 861828 861828 961839 96188 861828 961839 96188 861839 96188 861839 96188 861839 96188 861839 96188 861839 96	ω σ σ σ σ σ σ σ σ σ σ	6666666666666666
US 5561146	4	01-10-1996	AU GP EP	2162095 2151412 0686642 8053492	4444	21-12-1995 11-12-1995 13-12-1995 27-02-1996
EP 0669317	∢	30-08-1995	AU CAN NO DE LI SEN NO DE LA SEN NO DEL SEN NO DE LA SEN NO DEL SEN NO DE LA SEN NO DEL SEN NO DE LA SEN NO D	1025795 2140598 1121068 950309 72062 7252217 950297 270395 5744487 9500631	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
EP 0601459	∢	15-06-1994	AU JP US US	675981 5208193 2110464 6211894 5583146 5741792 5741799	1 6 4 4 4 6 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9	27-02-1997 16-06-1994 03-06-1994 02-08-1994 10-12-1996 21-04-1998
FR 2593813	⋖	07-08-1987	OE DE US	56429 1312703 3764828 0236164 62240657 84171	9 T 13 A 14 A 17 A 17 A,8	15-09-1990 12-01-1993 18-10-1990 09-09-1987 21-10-1987 01-02-1987 13-12-1988

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
 □ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 □ FADED TEXT OR DRAWING
 □ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
 □ SKEWED/SLANTED IMAGES
 □ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
 □ GRAY SCALE DOCUMENTS
 □ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
 □ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)